Aus der Hautklinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. F. Nödl

Zur Diagnose und Differentialdiagnose der im Mundschleimhautbereich lokalisierten Melanosis circumscripta praeblastomatosa und Pigmentfleckenpolyposis (Peutz-Jeghers-Syndrom)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Gerd Treusch

Dekan: Prof. Dr. med. F. Nödl
Referent: Prof. Dr. med. A. Schimpf

1960

Aus der Hautklinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. F. N ö d l

Zur Diagnose und Differentialdiagnose der im Mundschleimhautbereich lokalisierten Melanosis circumscripta praeblastomatosa und Pigmentfleckenpolyposis (Peutz-Jeghers-Syndrom)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Gerd Treusch

Dekan: Prof. Dr. med. F. Nödl
Referent: Prof. Dr. med. A. Schimpf

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 24. Oktober 1968 abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	3
II.	Das Krankheitsbild der Melanosis circumscripta praeblastomatosa (M.c.p.)	5
III.	Das Krankheitsbild des Peutz-Syndroms	7
IV.	Eigene Beobachtungen	11
V.	Zusammenstellung der M.c.p.-Fälle u. der Peutz-Fälle der gesamten bisher erschienenen Literatur	25
VI.	Lokalisation der Pigmentflecke A) bei der M.c.p. B) bei dem Peutz-Syndrom	27
VII.	Geschlechtsverteilung A) bei der M.c.p. B) bei dem Peutz-Syndrom	34
VIII.	Zeitpunkt der Entwicklung der Pigmentflecke bei der M.c.p. und bei dem Peutz-Syndrom	36
IX.	Lippenrot- und Schleimhaut-Hyperpigmentierungen anderer Genese	38
X.	Differentialdiagnose zwischen der M.c.p. und dem Peutz-Syndrom vom klinischen Erscheinungsbild her	45

XI. Differentialdiagnose zwischen der M.c.p. und dem Peutz-Syndrom auf Grund des histologischen Befundes 48

XII. Schlußbetrachtung 58

XIII. Therapie der M.c.p. 61

XIV. Zusammenfassung 62

XV. Schrifttum 64

Lebenslauf

I. Einleitung

Im Jahre 1890 beschrieb zum erstenmal HUTCHINSON das Krankheitsbild der "senile freckles". Von ihm stammt diese Bezeichnung, wie auch der Begriff der "infective melanotic freckles". 4 Jahre danach, im Jahre 1894 veröffentlichte DUBREUILH eine Arbeit über die gleiche Krankheit und übersetzte die von HUTCHINSON gewählte Bezeichnung in "Lentigo malin des vieillards". 1912 erschien eine weitere Publikation von DUBREUILH, in der er seine 1894 gegebene Benennung in "la mélanose circonscrite précancereuse" umbenannte. SCHUERMANN, der sich eingehend mit diesem Krankheitsbild beschäftigt hat, schlug die Umbenennung in "Melanosis circumscripta praeblastomatosa" (M.c.p.) vor. Im Hinblick auf das griechische Wort "Blastom" wird von GERTLER u. GARTMANN ausgeführt, daß es philologisch richtiger wäre, "praeblastomatosa" durch "problastomatosa" zu ersetzen. GANS u. STEIGLEDER endlich haben den Begriff "praemaligne Melanose" vorgeschlagen.

In dieser Arbeit soll versucht werden, das Krankheitsbild der "Melanosis circumscripta praeblastomatosa" im Bereich der Mundschleimhaut und des Lippenrotes diagnostisch zu erfassen und differentialdiagnostisch abzusichern u. a. auch gegen abortive For-

men des "Peutz-Jeghers-Syndroms", das ebenfalls von HUTCHINSON zum erstenmal im Jahre 1896 beschrieben wurde. Eingehend beschäftigte sich PEUTZ 1921 mit dem gleichen Syndrom. 1945 hat TOURAINE die inzwischen vergessene Beobachtung von HUTCHINSON und PEUTZ wieder wachgerufen und das Krankheitsbild "Lentigino-polypose digestive" genannt. Eine umfangreiche Abhandlung erschien 1949 in "The New England Journal of Medicine" von JEGHERS, dessen Name in die Krankheitsbezeichnung eingegangen ist. Schließlich ist noch KLOSTERMANN zu nennen, der 1960 eine systematische Beschreibung und eine Zusammenfassung des bis 1958 veröffentlichten Krankengutes herausgab.

II. Das Krankheitsbild der Melanosis circumscripta praeblastomatosa (M.c.p.)

Die M.c.p. ist nach MIESCHER durch zwei Merkmale charakterisiert:

1.) durch die auffallende Unregelmäßigkeit der Kontur
2.) durch die auffallende Unregelmäßigkeit der Pigmentierung.

Im Beginn dieses Krankheitsbildes handelt es sich meistens um einen kleinen, manchmal linsengroßen, braunen Fleck im Hautniveau. Über Jahre hin kann diese Efflorescenz unverändert bleiben, die einer Lentigo sehr ähnlich ist und deshalb keine weitere Beachtung findet. Nach einer gewissen Zeitspanne (wenige Monate bis mehrere Jahre) kommt es dann zu Veränderungen. So kann ein stecknadelkopfgroßer Fleck durch progressives Randwachstum Handflächengröße erreichen. Oft treten auch neue Herde in der Umgebung auf, die miteinander konfluieren können. Durch das randständige mehr oder weniger unregelmäßige Wachstum und durch das Zusammenfließen der Flecke kommt es zu einer scharfen, ungleichmäßig bogig verlaufenden Begrenzungslinie. Die Pigmentverteilung ist ganz unregelmäßig: sepia-braune, schiefergraue, ja sogar bläuliche Töne können einander abwechseln, auch gänzlich depigmentierte Hautstellen kommen innerhalb eines Pigmentfleckes vor. Neben einer Vergrößerung der Melaninflecke

hat man gelegentlich eine Rückbildung der fleckigen Hyperpigmentierung beobachtet. Innerhalb einer Zeitspanne - die mittlere Zeitspanne bis zum Erscheinen eines Tumors nach Beginn wird mit 10 Jahren angegeben (DUBREUILH, MIESCHER, SCHUERMANN : 13 Jahre) - von wenigen Monaten bis mehreren Jahren können Oberflächenveränderungen der Flecke auftreten: Juckreiz, besonders bei Lokalisation auf dem Gaumen, wurde beschrieben, es kommt zur Infiltration, zur Papelbildung und in der Folge dann zu entzündlichen Erscheinungen. Die Papeln können sich über Tubercula zu Tumoren vergrößern, das maligne Melanom ist gegeben. Juckreiz, Erosion und Blutungen können als Anzeichen beginnender maligner Entartung gedeutet werden.

Die angeführten Erscheinungen treten sowohl auf der Haut wie auch gleichermaßen auf der Schleimhaut auf.

III. Das Krankheitsbild des Peutz-Jeghers-Syndroms

Das Peutz-Jeghers-Syndrom ist charakterisiert durch die Trias:

1.) Pigmentation
2.) Polyposis
3.) Heredität

Die Lokalisation der Pigmentflecke entspricht im Großen betrachtet ganz derjenigen, wie wir sie bei den gewöhnlichen Epheliden finden. Beide sind dadurch gekennzeichnet, daß vor allem die frei getragenen Körperpartien symmetrisch befallen sind. (KLOSTERMANN schreibt, daß ein Rumpfbefall beim Peutz-Syndrom zu den größten Seltenheiten gehört, die Effloreszenzen wären hier zart wie Stäubchen und nur mit größter Aufmerksamkeit feststellbar.) Interessant ist aber beim Peutz-Syndrom, daß gerade die Hautbereiche verstärkt befallen sind, die bei den gewöhnlichen Sommersprossen gerade nicht so sehr mit Pigmentflecke übersät sind. So haben wir im Gesicht eine für das Peutz-Syndrom charakteristische Lokalisation: Verstärkte Pigmentierung um die Gesichtsöffnungen, circumoral, circumorbital und um den Naseneingang. SIEMENS nennt diese Lokalisation eine "inverse", dazu gehören außerdem die Gruppierung der Flecke über die Gelenkstreckseiten und die Lokalisation auf Handteller und Fußsohlen. Eine gewisse Vorliebe haben sie für die Gesichtsfurchen (Nasolabial-

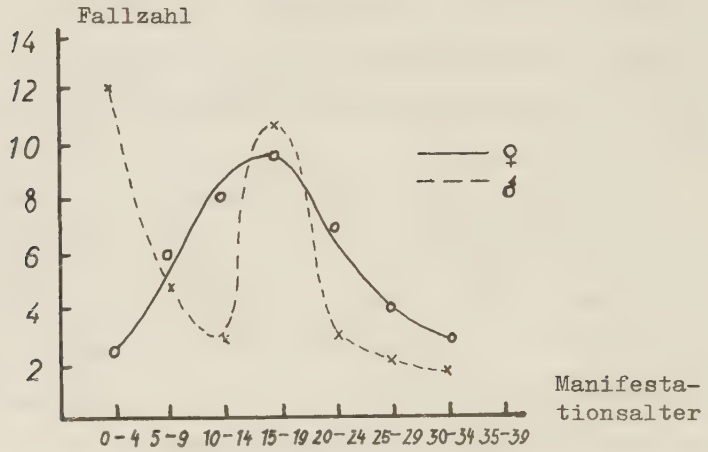
furche, Mentalfurche, Mundwinkel, Auriculo-mandibularrinne, Fuchen vor dem Helix- und Ohrläppchenansatz). Bei genauer Betrachtung stellt man fest, daß es sich zumeist um kommaförmige, spritzer- oder sternförmige zu den Gesichtsöffnungen ausgerichtete Effloreszenzen handelt. Die Ränder sind feinzackig, wie ausgefranst. Die linsengroßen Flecke liegen meistens im Hautniveau und sind plan. Einige (circumoral gelegen) sollen nach KLOSTERMANN etwas eleviert sein, Die Farbe reicht vom satten Mittelbraun über Braunschwarz bis zum Blauschwarz. Im Inneren der Flecke findet man oft eine Pigmentanhhäufung, Schwankungen der Farbsättigung sind möglich. Die Effloreszenzen beim Peutz-Syndrom sind in der Regel dunkler gefärbt als die gewöhnlichen Epheliden. Diese eigenartige Lokalisation und die Ausrichtung der Effloreszenzen sind pathognomisch für das Peutz-Syndrom.

Im Bereich der Mundschleimhaut ist die fleckige Hyperpigmentierung nicht so typisch ausgebildet wie auf dem Integument. Auffallend ist, daß im Bereich der Mundhöhle die Melaninflecke meist größer sind als auf den Hautpartien. KLOSTERMANN hat durchschnittlich Effloreszenzen von 0,5-1 cm beobachtet, die größten Ausmaße werden mit 1,8 cm angegeben. Ein Zusammenfließen der Flecke ist möglich. Dadurch können polycyclische Figuren auftreten. Man findet keine gleichmäßige Ver-

teilung des Pigmentes, die Flecke sind hier sehr dunkel. Ein ziemlich sicheres differentialdiagnostisches Kennzeichen ist nach KLOSTERMANN das Übergreifen der circumoralen Fleckenaussaat auf das Lippenrot. Es kann dann auf eine Polypenbildung im Magen-Darm-Bereich geschlossen werden.

Zu dem Bild des Peutz-Syndroms gehört neben der flekkigen Hyperpigmentierung die Polypenbildung. Beide Erscheinungen veranlassten KLOSTERMANN, diesem Syndrom den Namen "Pigmentfleckenpolyposis" zu geben. Es würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, eingehend auf die Darmanomalien einzugehen. Hauptsitz der Polypen (es handelt sich um neurocutane Gewächse, s. KLOSTERMANN) ist der obere Abschnitt des Jejunums, dann folgen Ileum und Dickdarm. Der unterste Abschnitt des Dickdarmes, das Rectum, ist wieder stärker befallen. Magenpolypen kommen nur selten vor. Ganz vereinzelt fand man Nasen-, Harnblasen- und Cervixpolypen. Einen Rückschluß auf das Manifestationsalter der Polypen läßt sich in den meisten Fällen nur an Hand des ersten Auftretens intermittierender kolikartiger Leibschmerzen machen. Diese werden durch Zug der Polypen an der Darmwand hervorgerufen, wenn sie von der Peristaltik miterfaßt werden. (Über das Erkrankungsalter an Polypenbeschwerden, s. nachfolgende graphische

Darstellung von KLOSTERMANN).



Erkrankungsalter an Polypenbeschwerden nach Fünfjahresgruppen. Häufigkeitsverteilung für beide Geschlechter getrennt.

Neben der Polyposis werden Divertikel-, Darminvaginations- und Ileuserscheinungen beobachtet. Ob die Polypen krebsig entarten können, ist ungeklärt. Sowohl Darmpolypen wie auch Darmkarzinom wurden am gleichen Patienten beobachtet, sie geben aber noch keinen Beweis für eine maligne Umwandlung.

Auf die Heredität wird noch später eingegangen.

IV. Eigene Beobachtungen

Fall 1 : Gertrud R., geb. 10.7.1899, verwitwet.
Die Patientin bemerkte vor ca. 5 Jahren zum erstenmal einen linsengroßen, dunkelbraunen Pigmentfleck auf dem Lippenrot der Unterlippe, links. Juckreiz oder sonstige Beschwerden von seiten dieses Fleckes wurden nicht wahrgenommen. In der Folgezeit seien dann immer mehr dunkelbraune bis schwarzbraune Flecke nachgekommen.
Seit $1^1/_2$ Jahren besteht jetziger Zustand: Dunkelbraune bis schwarzbraune Effloreszenzen, zum Teil im Hautniveau liegend, zum Teil etwas erhaben, sind im Bereich des Lippenrotes und der Lippenschleimhaut auf Unter- und Oberlippe lokalisiert. Kleinere Pigmentflecke zeigen runde oder ovale Form, der Rand ist leicht ausgefranst, größere Effloreszenzen zeigen polycyclische Konturen, der Rand ist ebenfalls nicht glatt. Auf der oralen Schleimhaut befinden sich im Bereich der rechten Wange zwei dunkelbraune, linsengroße Pigmentflecke, ein weiterer auf dem harten Gaumen. Außer dieser Fleckenaussaat auf Lippenrot und Mundschleimhaut war das gesamte Integument frei von diesen dunkelbraunen ephelidenartigen Flecken.

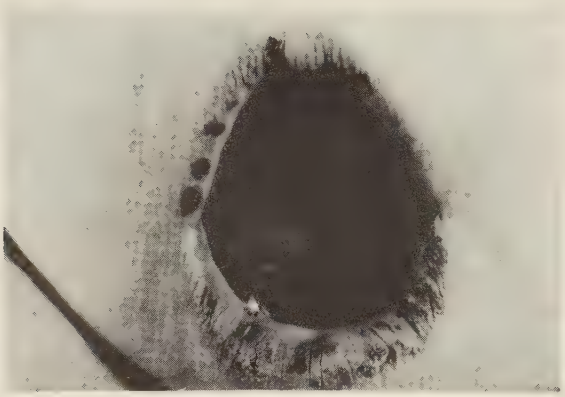


Abb. 1

Pigmentflecke im Bereich des Lippenrotes (Patientin Gertrud R.)

Die röntgenologische Untersuchung ergab an Magen und Duodenum keinen Hinweis für ein Ulcus oder Neoplasma. Bei der Darmpassage zeigten sich keine Kontrastmittelaussparungen, die für Polypen sprechen könnten. Bei der Colonfüllung zeigte sich eine normale Darstellung der Colonschlinge, ohne Stopp oder Unterbrechung bis zum Coecum. Die Aufnahme nach Prallfüllung ließ in dem verhältnismäßig anggestellten caudalen Abschnitt des Colon descendens mehrere rundliche, ca. kirschgroße Aufhellungen erkennen. Ob es sich hierbei um Darminhalt oder um Polypen handelt, konnte bei dieser Untersuchung nicht einwandfrei geklärt werden. Eine notwendige Kon-

trolluntersuchung wurde von der Patientin abgelehnt.

Zur Familienanamnese: Nach Mitteilung der Patientin seien die inzwischen verstorbenen Eltern und beide verstorbenen Schwestern frei von ephelidenartigen Pigmentflecken gewesen. Die Mutter der Patientin hatte des öfteren Magen-Darm-Beschwerden.

Eine Untersuchung der einzigen Tochter der Patientin konnte nicht stattfinden, da sie in der Ostzone ansässig ist.

Histologie der Pigmentflecke :

Die akanthotisch verbreiterte Epidermis zeigt eine horizontale, bandförmige Pigmentanhäufung in der Basalzellschicht und in den angrenzenden Zellreihen, daneben findet sich eine Melanocytenvermehrung. Im Bereich der Akanthose sind Mitosen zu sehen, die neben Zellelementen, die an Zell- und Kernatypien des Morbus Bowen erinnern, eine gewisse Zellunruhe erkennen lassen.

Die Laboruntersuchungen (Blutbild, Seroreaktion, Urinstatus, Melaninprobe im Urin nach Thormälen) waren außer einer etwas beschleunigten BSG (16/40) unauffällig.

Fall 2 : Frieda W., geb. 23.9.1919, verheiratet,
keine Kinder.

Die Patientin kam zum erstenmal 1964 wegen auffällig kosmetisch störender dunkelbrauner, ephelidenartiger Pigmentflecke an der Unterlippe zur Untersuchung. Nach Aussagen der Patientin bestehen diese fleckigen Hyperpigmentierungen im Unterlippenbereich seit etwa 3 Jahren, wobei die Anzahl der Flecke im Laufe der Zeit zunahm.

Jetziger Zustand : Im Bereich des Lippenrotes und der Lippenschleimhaut der Unterlippe sind mehrere linsen-

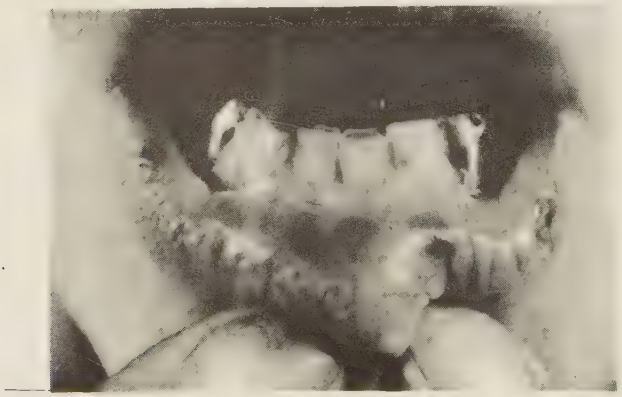


Abb. 2

Pigmentflecke im Bereich der Lippenschleimhaut der Unterlippe (Patientin Frieda W.)

große, im Hautniveau liegende Pigmentflecke sichtbar. Die Farbe dieser Effloreszenzen reicht vom Hellbraun über Dunkelbraun bis zum Schwarzbraun. Ihre Konturen

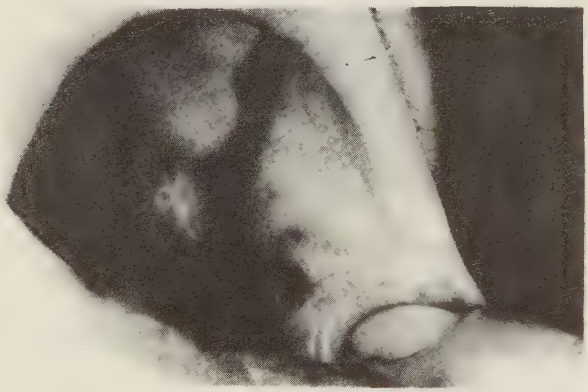


Abb. 3

Pigmentflecke im Bereich der linken Wangenschleimhaut (Patientin Frieda W.)

sind unregelmäßig und ausgefranst. Die Oberlippe zeigt keine Pigmentfleckenaussaat. Die Mundhöhlenschleimhaut zeigt im Bereich der linken Wange, des weichen Gaumens und der Zunge linsengroße, fleckige Hyperpigmentierungen. Auffallend ist, daß hier zum Teil innerhalb dieser Melaninflecke Pigmentverschiebungen zu sehen sind, so daß eine mittelbraune bis schwarzbraune Marmorierung resultiert. Außer diesen Hyperpigmentierungen im Bereich des Lippenrotes, der Lippen- und Mundhöhlenschleimhaut

Abb. 4

Pigmentflecke im Bereich des weichen Gaumens (Patientin Frieda W.)

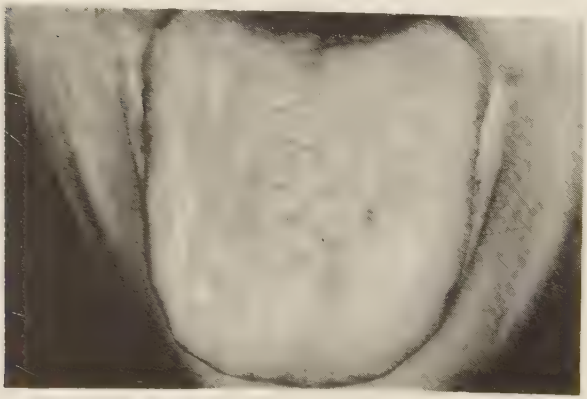


Abb. 5

Pigmentflecke im Bereich der Zunge (Patientin Frieda W.)

ist keine auffallende Pigmentfleckenbildung auf dem Integument sichtbar. Die Manifestationszeit der Pigmentflecke im Bereich der Mundhöhlenschleimhaut konnte die Patientin nicht angeben.

Die Magen-Darm-Passage ergab folgenden Befund: Nach glatter Speiseröhrenpassage füllt sich ein regulär tonisierter hakenförmiger Magen. Im Corpusbereich sind Schleimhautwulstungen zu erkennen, die stellenweise einen polypösen Charakter zeigen. Eine Entleerungsverzögerung des Magens ist nicht feststellbar.

Nach dem Kontrasteinlauf füllt sich der Dickdarm von der Ampulle bis zum Coecum unbehindert auf. Im Prallfüllungsbild sind keine Aussparungen festzustellen, lediglich im Coecumbereich ist die Auffüllung lückenhaft, wahrscheinlich durch Darminhaltsreste bedingt. Die Entleerung geht verzögert von statten, daher läßt sich kein Relief der Schleimhaut erzielen. Bei der Doppelkontrastdarstellung entfaltet sich der Dickdarm allenthalben regelrecht.

Der histologische Befund der Pigmentflecke entspricht dem Befund der Patientin Gertrud R. (s. Fall 1).

Die Laboruntersuchungen (Blutbild, Seroreaktion, Urinstatus, Melaninprobe nach Thormälen) waren unauffällig.

Zur Familienanamnese :

Nach Angaben der Patientin hatte ihr verstorbener Vater

ephelidenartige Pigmentflecke im Gesicht und auf dem Lippenrot. Die Patientin konnte weder Aussagen über eine besondere Lokalisation der Melaninflecke um die Gesichtsöffnungen herum, noch über den Zeitpunkt des Auftretens dieser Effloreszenzen machen. Auch an Magen-Darm-Beschwerden des Vaters, die ein Hinweis für eine Polyposis sein könnten, konnte sich die Patientin nicht erinnern.

Die noch lebende Mutter der Patientin zeigt keine Symptome, die für eine Peutz'sche Krankheit sprechen könnten.

Der 29 jährige Bruder Reinhard F. der Patientin zeigt

Abb. 6
Peutz'sche Pigmentflekke (Pat. Reinhard F.)

Abb. 7

Pigmentflecke im Bereich des Lippenrotes

(Pat. Reinhard F.)

seit frühester Kindheit eine diffuse Pigmentfleckenaussaat im Bereich des Gesichtes mit angedeuteter circumorbitaler Gruppierung. Die radiär angeordneten, schwarzbraunen Pigmentflecke sind im Bereich des Lippenrotes der Oberlippe stecknadelkopfgroß, während sie auf der Unterlippe als über linsengroße verwaschen-braune Flekke imponieren. Die orale Schleimhaut des Patienten ist frei von Hyperpigmentierungen.

Die oberen Extremitäten zeigen massive, linsengroße Pigmentflecke auf Schulter- und Ellbogen-Streckseiten und eine mäßige Pigmentfleckenaussaat der Handstreckseiten. Die Beugeseiten der Unterarme sind übersät von mittelbraunen, stecknadelkopf- bis linsengroßen Mela-

Abb. 8 Abb. 9

Pigmentflecke im Bereich der oberen Extremitäten

(Pat. Reinhard F.)

ninflecken.

Die Magen-Darm-Brei-Passage ergab keine polypösen Schleimhautveränderungen der Speiseröhre, des Magens und des Duodenums.

Das Ergebnis über den noch ausstehenden Kontrastmitteleinlauf wird nachgeholt.

Zwei weitere Brüder der Patientin : Johann F., geb.

Abb. 10

Peutz'sche Pigment-
flecke (Pat. Hedwig B.)

30.8.31 und Otto F., geb. 5.7.23 zeigen eine Pigmentfleckenaussaat im Bereich des Gesichtes, wobei eine besondere Gruppierung der Effloreszenzen um die Gesichtsöffnungen nicht feststellbar ist. Eine Lippen- und orale Schleimhaut-Hyperpigmentierung ist nicht vorhanden. Die Pigmentflecke sollen in der Kindheit aufgetreten sein.

Röntgenologische Magen-Darm-Untersuchungen fanden nicht statt. Aus der Anamnese des Patienten Otto F. geht hervor, daß schon "seit langem" Magenbeschwer-

Abb. 11

Pigmentflecke im Bereich der Unterlippe

(Pat. Hedwig B.)

den bestehen, die eventuell ein Hinweis für eine Peutz'sche Magenanomalie sein könnten.

Die 40-jährige Schwester der Patientin: Hedwig B., hat auf der Unterlippe, links, einen linsengroßen dunkelbraunen, im Hautniveau gelegenen Melaninfleck, ebenso ist im rechten Mundwinkelbereich auf der Unterlippe ein stecknadelkopfgroßes, mittelbraunes Fleckchen zu sehen. Eine, an der Lippenrot-Hautgrenze der Unterlippe, rechts, über das Hautniveau erhabene dunkelbraune, stecknadelkopfgroße Hyperpigmentierung fällt besonders auf. Eine Pigmentfleckengruppierung circumorbital, sowie ein verstärkter Befall des Nasenrückens und der

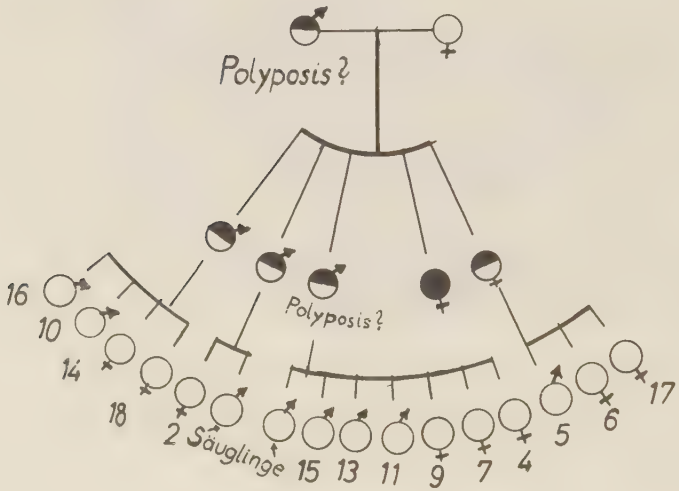
Nasenflügel sind zu sehen. Die Mundhöhlenschleimhaut zeigt keine Melaninflecke. Ebenso sind die Extremitäten pigmentfleckenfrei. Über den Zeitpunkt des Auftretens der Pigmentflecke konnte die Patientin keine genauen Aussagen machen.

Die Magen-Darm-Passage ergab keinen krankhaften Befund, insbesondere liessen sich keine Schleimhautpolypen nachweisen.

Das Ergebnis über den noch ausstehenden Kontrastmitteleinlauf wird nachgetragen.

Die Kinder der Geschwister der Patientin Frieda W. zeigen keine Pigment- und Magen-Darm-Anomalien, die für ein Peutz-Syndrom sprechen könnten.

Sippentafel der Patientin Frieda W.



Pigmentierung

Pigmentierung und Polyposis

keine Pigmentierung, keine Polyposis.

Die bei der Geschlechtsangabe angeführte Zahl zeigt das Alter der Person an.

V. Zusammenstellung der M.c.p.-Fälle und der Peutz-Jeghers-Fälle der gesamten bisher erschienenen Literatur.

An dem Krankheitsbild der M.c.p. zeigen sich auf Grund der Lokalisation der Pigmentflecke und der späteren Melanombildung sehr viele Fachgebiete interessiert, so Dermatologen, Ophthalmologen, Odontologen, Rhinolaryngootologen, Röntgenologen usw. Das Gleiche gilt für das Peutz-Syndrom: Chirurgen, Internisten, Paediater und Röntgenologen beschäftigen sich mit der Polypensymptomatologie, Dermatologen mit den Pigmentflecken. Daraus wird ersichtlich, wie sehr beide Krankheitsbilder über viele Fachgebiete zerstreut sind, und damit ist eine zahlenmäßige Zusammenstellung der bisher in der Literatur erschienenen Fälle immer in Frage gestellt.

SCHUERMANN stellte 62 Fälle der M.c.p. aus der Gesamtliteratur zusammen. Drei Viertel dieser Fälle waren schon im Tumorstadium. Dazu kommt das eigene Krankengut von SCHUERMANN, das 25 Beobachtungen umfaßt, 9 davon im Tumorstadium. Bis 1965 kommen noch etwa 60 Fälle hinzu, davon ebenfalls drei Viertel im Melanomstadium. Demnach beträgt die Gesamtzahl der bis 1965 publizierten Fälle der M.c.p. etwa 147, davon etwa 110 Fälle im Tumorstadium.

Die Gesamtzahl der in der Literatur veröffentlichten Peutz-Syndrome beträgt bis 1964 einschließlich etwa 230 Fälle; 147 Fälle davon sind mit ausreichenden Daten versehen. Es handelt sich nur um polysymptomatische Fälle, d.h. um Krankheitsbilder, bei denen sowohl eine Pigment- wie auch Magen-Darm-Anomalien vorhanden sind.

VI. Lokalisation der Pigmentflecke : A) bei der M.c.p.
B) bei dem Peutz-Syndrom

A) Lokalisation der Pigmentflecke in fallender Häufigkeit bei der M.c.p. (vgl. FRIEDRICH und SCHUERMANN)

1.) Gesicht (nach SCHUERMANN : 60-70 % der Gesamtfälle, besonders obere $^2/_3$ des Gesichts)
2.) Schläfen
3.) Nacken
4.) Untere Extremitäten
5.) Obere Extremitäten
6.) Stamm
7.) Behaarter Kopf
8.) Schleimhäute

Beim malignen Melanom der Haut liegt die prozentuale Verteilung anders. Nach PACK, AFFLECK und GARTMANN sind die meisten Fälle auf die unteren Extremitäten beschränkt (s. Tabelle 1). Vielleicht hängt der Vorrang dieser Lokalisation z.T. damit zusammen, daß eine Hyperpigmentierung in Form brauner Flecke an der unteren Extremität kosmetisch nicht so stark stört und deshalb ein Arzt erst im Melanomstadium aufgesucht wird.

Prozentuale Verteilung des malignen Melanoms der Haut

Autor	untere Extremität %	obere Extremität %	Kopf u. Nacken %	Stamm %	Genitale %	Auge %
PACK	27,0	13,7	25,2	19,8	3,8	8,6
AFFLECK	25,0	23,3	24,1	22,2	0,8	4,5
GARTMANN	38,6	8,82	23,28	20,83	8,45	-

Tabelle 1 : Auszüge aus der Tabelle 1 von TEUBNER und Hinzusetzung der Ergebnisse von GARTMANN.

B) Lokalisation der Peutz'sche Pigmentflecke in fallender Häufigkeit bei 147 veröffentlichten Fällen.

1.) SCHLEIMHAUT:

a) Wangenschleimhaut : 116 der 147 Fälle
b) Lippenschleimhaut : 80 " " "
c) Harter Gaumen : 21 " " "
d) Alveolarfortsatz : 21 " " "
e) Weicher Gaumen : 9 " " "
f) Auge : 9 " " "
g) Zunge : 5 " " "
h) Rectum : 4 " " "
i) Vulva : 2 " " "

2.) LIPPENROT : 100 " " "

3.) GESICHT :

a) circumorale Gruppierung	:	78	der	147 Fälle
b) circumorbitale "	:	22	"	" "
c) Gruppierung um die Nasenlöcher	:	22	"	" "
d) Nasenrücken	:	12	"	" "
e) diffuse Aussaat über das Gesicht	:	33	"	" "
f) Augenlider	:	3	"	" "
4.) HALS	:	10	"	" "
5.) NACKEN	:	5	"	" "
6.) STRECKSEITEN DER OBER- u. UNTERARME	:	16	"	" "
7.) HÄNDE	:	58	"	" "
8.) STRECKSEITEN DER OBER- U. UNTERSCHENKEL	:	5	"	" "
9.) FÜSSE	:	25	"	" "

Vergleicht man die Befallsquote der M.c.p. der Schleimhäute (Augen-, Mundhöhlen-, Lippen-, Genital- und Analschleimhäute) mit der Befallsqote der Peutz' schen Pigmentflecke, so stellt man fest, daß der Schleimhautbefall der M.c.p. äußerst gering ist, dagegen beim Peutz-Syndrom Hauptmerkmal des Symptomenkomplexes darstellt (s. in der obigen Aufstellung: Schleimhautbefall der M.c.p. an letzter Stelle und

Schleimhautbefall des Peutz-Syndroms an erster Stelle).

Die Verteilung der M.c.p.- und der Peutz'schen-Pigmentflecke auf Lippen- und Mundschleimhaut.

Nur 8 Fälle der M.c.p., die sich auf das Lippenrot und die Mundschleimhaut beschränken, konnten zusammengestellt werden. In der Literaturübersicht werden diese Fälle angeführt. Wenn man bedenkt, daß meistens erst im Melanomstadium, im tumorfreien Stadium dagegen nur in den seltesten Fällen ein Arzt bei dieser Lokalisation aufgesucht wird und daß etwa 25% aller malignen Melanome ihren Ausgang von einer M.c.p. nehmen (50 % der Melanome sollen aus Naevi entstehen, 25 % der Melanome haben einen unbekannten Ursprung, s. SCHUERMANN), versteht man dieses geringe Krankengut im Vergleich zum malignen Melanom der Mundhöhle. Die Gesamtzahl der berichteten malignen Melanome der Mundschleimhaut beträgt bis zum Jahre 1960 110 Fälle (s. TEUBNER).

Aus den M.c.p.-Fällen geht folgendes hervor: Bei 6 der 8 Patienten war der Gaumen befallen. Ebenfalls stark befallen war der Alveolarfortsatz (bei 5 Patienten). Weitere Angaben s. Tabelle 2

Tabelle : 2 Lokalisation der M.c.p. im Bereich des Lippenrotes und der Mundschleimhaut bei 8 Patienten.

4 mal	Befall	des Gaumens (keine Differenzierung zwischen hartem und weichem Gaumen)
1 mal	"	des harten Gaumens
1 mal	"	des weichen Gaumens
5 mal	"	des Alveolarfortsatzes
2 mal	"	der Oberlippe
2 mal	"	der Unterlippe
1 mal	"	der Mundschleimhaut
1 mal	"	der Zungenbasis
1 mal	"	des Mundwinkels

Zum Vergleich dazu die Melanomlokalisation der Mundhöhle an Hand von 93 untersuchten Fällen (s. TEUBNER).

Tabelle 3 :

75 Fälle = 80 % lokalisieren sich auf den Oberkiefer

18 " = 20 " " " " " " Unterkiefer.

Von diesen 75 Oberkiefermelanomen lokalisieren sich :

38 Fälle = 51 % auf den harten Gaumen

5 " = 6 % auf den weichen Gaumen

20 " = 27 % auf die Alveolarregion

12 " = 16 % auf mehrere Schleimhautpartien verstreut.

Dieser geringen Zahl von M.c.p.-Fällen im Bereich der Mundschleimhaut und des Lippenrotes steht eine weit größere Patientenzahl des Peutz-Syndroms bei dieser Lokalisation gegenüber. 30 Fälle allein konnten zusammengestellt werden, die eine Fleckenbildung nur im Bereich der Mundschleimhaut und des Lippenrotes aufwiesen (angeführt in dem Schrifttum). Hinzu kommen noch Fälle, die neben dieser Lokalisation Pigmentflecke auf dem Integument aufwiesen, so daß wir folgende prozentuale Verteilung der Lokalisation im Bereich der Mundschleimhaut und des Lippenrotes beim Peutz-Syndrom haben :

Tabelle 4 : Lokalisation der Pigmentflecke beim Peutz-Syndrom im Bereich des Lippenrotes und der Mundschleimhaut bei den 147 Patienten :

78 %	der	147	Fälle	:	Befall	der Wangenschleimhaut
68 %	"	"	"	:	"	des Lippenrotes
54 %	"	"	"	:	"	der Lippenschleimhaut
14 %	"	"	"	:	"	des harten Gaumens
14 %	"	"	"	:	"	des Alveolarfortsatzes
6 %	"	"	"	:	"	des weichen Gaumens.

Diese Angaben stimmen in etwa mit denen von KLOSTERMANN überein, dessen Literaturerfassung bis 1958 reicht :

Wangenschleimhautflecke in 77 % der Fälle
Lippenrotflecke in mindestens 77 % der Fälle
Lippenschleimhautflecke in mindestens 50 % der Fälle
Keine Unterscheidung zwischen Lippenrot und Lippenschleimhaut in 13 % der Fälle
Flecke des harten Gaumens in 10 % der Fälle
Flecke des weichen Gaumens in 2 1/2 % der Fälle
Flecke des Gaumens (keine Unterscheidung zwischen dem harten und weichen Gaumen) in 2 1/2 % der Fälle.

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß die Melaninfleckenverteilung des Lippenrotes und der Mundschleimhaut bei der M.c.p. sich ganz anders verhält als bei dem Peutz-Syndrom. Bei dem ersteren ist der Gaumen besonders häufig befallen, bei dem letzteren hingegen die Wangenschleimhaut und das Lippenrot. Hierbei muß man allerdings das verhältnismäßig geringe Krankengut der M.c.p. berücksichtigen.

Bezieht man die Melanom-Lokalisation im Bereich der Mundhöhle, die in etwa der M.c.p.-Lokalisation entspricht, in den Vergleich ein, so dürfte man hierin eine Bestätigung der oben angeführten Theorie finden (vergl. Tabelle 3).

VII.a) Geschlechtsverteilung bei der M.c.p.

Nach SCHUERMANN und JUSTITZ sind Frauen häufiger befallen als Männer. Beim malignen Melanom der Haut überwiegt ebenfalls das weibliche Geschlecht (s. Tabelle 5).

Autor	Gesamtzahl der Fälle	männlich %	weiblich %
SYLVEN	341	43	57
GARTMANN	789	45,2	54,8

Tabelle 5 : Geschlechtsverteilung beim malignen Melanom der Haut (Auszug aus Tabelle 3 von TEUBNER und Hinzusetzung der Ergebnisse von GARTMANN).

Speziell bei dem malignen Melanom der Mundhöhle sind die Männer zwei- bis dreimal häufiger vertreten als die Frauen (s. Tabelle 6).

Autor	Gesamtzahl der Fälle	männlich	weiblich
CHAUDRY, HAMPEL u. GORLIN 1958	81	53	28

Tabelle 6 : Geschlechtsverteilung beim malignen Melanom der Mundschleimhaut (Auszug aus Tabelle IV von TEUBNER).

ELMERING meint, daß die Männer eine schlechtere Prognose haben als die Frauen.

Auch bei den 8 zusammengestellten M.c.p.-Fällen überwiegt die Zahl der Männer (5 Männer und 3 Frauen).

VII. b) Geschlechtsverteilung bei dem Peutz-Syndrom

74 von den 147 Fällen waren weiblichen Geschlechts
66 " " " " " männlichen "
7 " " " " " ohne Angaben.

IIX. Zeitpunkt der Entwicklung der Pigmentflecke bei der M.c.p. und bei dem Peutz-Syndrom

DUBREUILH hat auf Grund seines Krankengutes die Bezeichnung "Lentigo malin des vieillards" fallen gelassen, denn bei der M.c.p. handelt es sich nicht um ein Erscheinungsbild, das erst im Greisenalter aufzutreten pflegt, sondern schon im mittleren Lebensalter. Die Entstehung der M.c.p. umfaßt das 3.-7. Lebensjahrzehnt. Fälle der M.c.p. vor der Pubertät konnten nicht gefunden werden.

Vergleicht man den Zeitpunkt des Auftretens der Pigmentflecke bei der M.c.p. mit dem beim Peutz-Syndrom, so stellt man fest, daß beim Peutz-Syndrom die Eruptionszeit der Melaninflecke vor allem vor der Pubertät liegt, in seltenen Fällen in die Pubertätszeit hineinreicht. In ganz wenigen Ausnahmen traten die Pigmentflecke erst im Erwachsenenalter auf.

Nach den Angaben scheinen zuerst die Lippenflecke aufzutreten. Es wird berichtet, daß sie schon mit der Geburt vorhanden sein können. Die Fleckenbildung im Bereich der Mundhöhle beginnt so gut wie stets zum gleichen Zeitpunkt wie diejenige im Bereich des Lippenrotes. (Angaben auf Grund von Beobachtungen der Mundhöhle seitens der Mütter beim Stillen der Kinder).

Sowohl bei der M.c.p. wie beim Peutz-Syndrom kann es auf Nicht-Schleimhautgebieten gelegentlich zur Rückbildung der Flecken kommen. Die Rückbildungszeit der im frühen Kindesalter entstehenden Peutz-Flecke liegt im 20. bis 30. Lebensjahr. Bei der M.c.p. ist durch die Rückbildung eine Spontanheilung möglich. Neben der vollständigen Aufhebung der Flecke hat man bei der M.c.p. ein peripheres Wachstum neben dem zentralen Fleckenschwund beobachtet. Im Bereich der Mundschleimhaut konnte aber keine Rückbildungstendenz bei beiden Krankheitsbildern festgestellt werden.

Ein nennenswertes Deutlicherwerden der fleckigen Hyperpigmentierung durch Sonneneinwirkung konnte weder bei der M.c.p. noch beim Peutz-Syndrom bemerkt werden.

IX. Lippenrot- und Schleimhaut-Hyperpigmentierungen anderer Genese.

Es wirft sich die Frage auf : Muß eine Pigmentfleckenbildung des Lippenrotes und der oralen Schleimhaut ein Hinweis für ein Krankheitsbild sein ?

Untersuchungen von BECKER ergaben, daß in der menschlichen Mundschleimhaut Melanin in mikroskopischer Menge physiologisch vorhanden ist. Daß diese Melaninverteilung in Form von Flecken oder Streifen klinisch sichtbar werden kann unter physiologischen Bedingungen, zeigen STREMPEL u. ARNUZZI. Sie berichten, daß bei einem Drittel aller Zigeuner normalerweise Melaninflecke in der Mundhöhle vorkommen. REICHE erörtert, daß sogar die Hälfte der Neger, Chinesen und Araber diese Flecke aufweist.

MONASH, der die rassebedingten Schleimhautpigmentierungen studiert hat, gab folgende prozentuale Verteilung im Bereich der Lippe und der Mundhöhle bei Negern und Personen südländischer, balkanischer und jüdischer Abstammung an :

89 % der Fälle	: Zahnfleisch-	Hyperpigmentierung
40 " " "	: Wangenschleimhaut-	" "
38 " " "	: Harter Gaumen-	" "
33 " " "	: Zungen-	" "

30 % der Fälle : Lippenschleimhaut-Hyperpigmentierung
26 % " " : Weicher Gaumen- " " .

Beim Zahnfleisch soll es sich nicht um eine fleckige Hyperpigmentierung, sondern meist um eine horizontalbandförmige Bildung handeln, das Lippenrot soll diffus verfärbt sein. Diese Erscheinungen fehlen meist noch bei der Geburt und entwickeln sich erst im Laufe des Lebens. Die Verfärbungen sind bräunlich, schiefergrau bis schwarz.

Neben diesen Rasseeigentümlichkeiten zeigt KLOSTERMANN, daß gewöhnliche Epheliden auf der Haut-Schleimhautgrenze vorkommen können. In einem Vierteljahr untersuchte er 1500 Patienten und konnte darunter 13 finden, die Epheliden an den Lippen aufzuweisen hatten. Die Begrenzung dieser Sommersprossen ist unregelmässig zackig. Die Eruptionszeit liegt meist im Spiel- und Schulalter, mit zunehmendem Alter wird oft ein Abblassen oder gar ein Verschwinden der Effloreszenzen festgestellt. Eine Verstärkung der Pigmentierung durch Lichteinwirkung ist bei den Epheliden erwiesen. Eine symmetrische Anordnung, wie wir sie beim Peutz-Syndrom finden, ist vorhanden. Die typische Lokalisation der Peutz-Flecke, wie anfangs ausgeführt wurde, ist hier nicht vorhanden, und damit kann eine Unterscheidung möglich sein.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß eine Melaninfleckenbildung im Bereich des Lippenrotes und der Mundschleimhaut nicht unbedingt wegweisend sein muß für ein Krankheitsbild.

Neben diesen physiologischen Hyperpigmentierungen, kann es durch mechanische Ursachen zu braunen bzw. schwarzen Flecken kommen. So können permanente Reizeinwirkungen, insbesondere Druck, wie es bei schlecht sitzendem Zahnersatz der Fall ist, Zahndruck abnormer Zahnstellungen, zur Melanogenese und damit zur Fleckenbildung Anlaß geben (Chloasma traumaticum).

Zur verstärkten Melaninablagerung kann es weiterhin bei Störungen des endokrinen Systems kommen. Schwangerschaftschloasmen, bedingt durch eine gesteigerte melanotrope Funktion der Hypophyse, können neben den Prädilektionsstellen Stirn, Schläfen und Hautteil der Oberlippe, gelegentlich im Bereich der Mundhöhle vorkommen (s. SCHUERMANN). Zu dieser Gruppe der hormonellen Störungen gehören weiterhin die Krankheitsbilder des Morbus Addison und des Basedow, die neben anderen typischen Merkmalen, öfters braune Lippenrot- und orale Schleimhautflecke zeigen können. Braune oder milchkaffeefarbene Pigmentanomalien im Bereich der Mundschleimhaut treten manchmal bei der Ostitis fibrosa Recklinghausen auf.

Die Melanosis Riehl, wahrscheinlich durch Vitaminmangel bedingt, war kurz nach dem Kriege die Ursache vieler oraler hyperpigmentierter Schleimhautveränderungen.

Fleckige oder flächenhaft diffuse Hyperpigmentierungen der Wangenschleimhaut und aller Anteile der Mundhöhle in 50 % der Fälle, verbunden mit einer Papillenhyperplasie der Zunge, können auf eine Acanthosis nigricans hinweisen.

Bei der Melanodermitis toxica können Hyperpigmentierungen im Bereich des Lippenrotes bei Arbeitern, die mit schlecht gereinigten Ölen zu tun haben, auftreten. Man nimmt an, daß den Fetten und Schmierölen lichtsensibilisierende Teerderivate beigemengt sind. Als weitere Melanose toxischer Genese wäre die Arsen-Melanose zu nennen.

Neuere Untersuchungen von KREBS zeigen, daß chloasmaartige Melaninflecke im Bereich der Mundschleimhaut nach der Behandlung mit Hydantoinpräparaten auftreten können. Bei dieser Hydantoin-Therapie bei cerebralen Anfallsleiden und Trigeminusneuralgien kommt es bei über 10 % der Fälle zu Hyperpigmentierungen, besonders der dem Sonnenlicht ausgesetzten Hautpartien (s. KUSKE u. KREBS). GOTTWALD u. AKSOY berichten von einem 25-jährigen Patienten, der fleckige braun-bläuliche Hyper-

pigmentierungen auf der Lippen-, Wangen- und Gaumenschleimhaut nach einer Mesantoinbehandlung zeigte. Das Mesantoin (= 3 Methyl- 5,5- phenyl-äthyl-Hydantoin) hat von den handelsüblichen Hydantoinpräparaten die stärkste chloasmaerzeugende Wirkung (s. KREBS). KREBS konnte ebenfalls bei einer Patientin nach einer Hydantoin-Therapie bräunliche Verfärbungen der Mundschleimhaut beobachten. Endokrinologische Untersuchungen von KREBS zeigen, daß die chloasmaerzeugende Wirkung der Hydantoine vermutlich nicht auf Störungen des Endokriniums, insbesondere nicht auf eine Störung der Hypophysenfunktion beruht, sondern, daß ihre Wirkung in einem direkten Einfluss auf die Melanocyten besteht.

In die Gruppe der durch Melanineinlagerung bedingten Pigmentflecke gehört der Naevuszell-Naevus. SCHUERMANN konnte aber weder in seinem eigenen Krankengut noch in der Literatur einen histologisch gesicherten Naevuszell-Naevus finden, der im Bereich der oralen Schleimhaut und des Lippenrotes lokalisiert war.

Das juvenile Melanom, eine besondere Form des Naevuszell-Naevus zeigt als Einzelfall dagegen einen Schleimhautbefall. JERNSTROM u. APONTE, die von diesem Fall berichten, beschreiben ein juveniles Melanom mit Zungenlokalisation.

Auch der Blaue Naevus, der sich ebenfalls wie der Nae-

vuszell-Naevus aus abnormen Zellen der Neuralleiste entwickelt, wurde niemals auf der Mundschleimhaut beobachtet (s. SCHUERMANN), wohl aber im Hautbereich der Lippe.

Neben diesen angeführten autochthonen, d. h. durch Melanineinlagerung bedingten Pigmentflecken, gehören die unechten oder hämosiderotischen, durch Störungen des Eisens- und Haemoglobinstoffwechsels oder des örtlichen Blutabbaues bedingten Pigmentflecke in die Gruppe der endogenen Pigmentation. So findet man eine Gelb- bis Braunverfärbung besonders des weichen Gaumens und des Zahnfleisches beim haemolytischen Ikterus und bei der Weilschen Krankheit. Eine mehr streifige Verfärbung der oralen Schleimhaut kann auf eine Hepatitis, eine gleichmäßige Gelbfärbung auf einen mechanischen Ikterus zurückzuführen sein.

Bei der Ochronose handelt es sich um eine erbliche Störung im Aminosäurestoffwechsel. Das ochronotische Pigment, das kennzeichnend für dieses Krankheitsbild ist, kann neben einer fleckigen bis diffusen, gelb- bis schwarzbraunen Pigmentierung im Bereich des gesamten Integumentes eine ebensolche Verfärbung der Lippen- und Mundschleimhaut bewirken.

Schließlich sollen noch diejenigen nichtmelanotischen Ablagerungen erwähnt werden, die der endogenen Pigmentation gegenüberstehen. Es sind exogene Pigmente, die

in die Schleimhaut eindringen und eine Verfärbung hervorrufen. Nur einige Möglichkeiten sollen erwähnt werden: Braun- bis blauschwarze Flecke entstehen durch eine Anthrakose, z.B. durch den Einfluß von Kohlenstaub bei Bergarbeitern, durch eine Argyrie, bedingt durch Applikation silberhaltiger Substanzen und durch eine Siderose, hervorgerufen durch Eisenapplikation. Die exogen bedingten Pigmentflecke der Mundschleimhaut lassen sich schon anamnestisch von den endogen ausgelösten Veränderungen trennen.

K. Differentialdiagnose zwischen der M.c.p. und dem Peutz-Syndrom vom klinischen Erscheinungsbild her.

Erhebliche Schwierigkeiten bieten sich bei der Abgrenzung von Melaninflecken im Bereich des Lippenrotes und der oralen Schleimhaut im Hinblick auf das Vorliegen einer M.c.p. bzw. eines Peutz-Syndroms bei fehlenden Magen-Darm-Anomalien.

Wie anfangs ausgeführt wurde, ist die Variabilität der Effloreszenzen der M.c.p. in Farbe, Form und Umfang sehr groß. Bedenkt man, daß eine M.c.p. im Beginn einen stecknadelkopf- bis linsengroßen braunen Fleck darstellt, so ist dieses klinische Bild nicht von einem beginnenden Peutz-Syndrom zu unterscheiden. Selbst im späteren Stadium einer M.c.p., wenn der Melaninfleck etwas größere Ausmaße erreicht hat, kann oftmals keine Abgrenzung beider Krankheitsbilder vom klinischen Bild her erfolgen. Denn, wie anfangs erörtert wurde, ist gerade im Bereich der Mundschleimhaut der Peutz-Fleck in der Regel größer als im Bereich des Integumentes. Auch die Farbe und Form eines einzelnen Fleckes braucht keinen Anhaltspunkt für eine Differenzierung zu geben. Vergleicht man die Effloreszenzenanordnung, so findet man, daß beim Peutz-Syndrom im fortgeschrittenen Stadium eine symmetrische Anordnung überwiegt, während bei der M.c.p. eine solche Verteilung in der Regel nicht zu finden ist,

es sei denn, die Effloreszenz läge in der Medianlinie. Im Anfangsstadium, wenn nur einzelne Peutz-Flecke oder gar nur ein einziger Fleck bestehen, ist fast nie eine Symmetrie feststellbar. Die charakteristische radiäre Ausrichtung der Peutz-Effloreszenzen kann auch so verwischt sein, daß sie als Hinweis für eine Differentialdiagnose entfällt. Daraus geht hervor, daß eine Melaninfleckenbildung, die sich auf das Lippenrot und die Mundschleimhaut beschränkt, keinen Aufschluß über eines beider Krankheitsbilder geben muß. Erst eine periodische Beobachtung, eventuell über Jahre hin, gibt Aufschluß über eine flächenhafte Vergrößerung der Pigmentflecke und damit einen Hinweis auf eine M.c.p.. Dabei ist auch zu berücksichtigen, daß Patienten selten Aussagen über die Entstehungszeit, Vergrößerung und Vermehrung dieser Hyperpigmentierungen im Bereich der Mundschleimhaut machen können.

Bei diesen periodischen Kontrollen sollten in bestimmten Zeitabschnitten auch röntgenologische Magen-Darm-Untersuchungen dann vorgenommen werden, wenn anamnestisch Anhaltspunkte für eine Polyposis bestehen.

Ein weiterer Hinweis zur Ausschaltung einer M.c.p. kann die Familienanamnese sein. Wie anfangs erwähnt wurde, ist die Erbbiologie kennzeichnend für das Peutz-Syndrom. Dieses Krankheitsbild weist eine dominante Verer—

bung auf, die aber keine völlige Regelmäßigkeit erkennen lassen muß. So kommt es vor, daß eine Generation übersprungen wird. Nach KLOSTERMANN handelt es sich hier nicht um zwei miteinander gekoppelte Gene, entsprechend der Pigment-und Magen-Darm-Anomalien, sondern um ein spezifisches Gen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine Einzelefloreszenz des Anfangsstadiums keinen Hinweis auf eine M.c.p. oder ein Peutz-Syndrom abgibt. Selbst, wenn es sich um mehrere Melaninflecke im Bereich der Mundschleimhaut und des Lippenrotes handelt, wie es beim Peutz-Syndrom zu Beginn der Fall ist, und dabei die typische Peutz'sche Fleckenanordnung fehlt, ist eine Trennung beider Krankheitsbilder klinisch nicht möglich.

XI. Differentialdiagnose zwischen der M.c.p. und dem Peutz-Syndrom auf Grund des histologischen Befundes.

Nach MIESCHER besteht das erste Stadium der M.c.p. in einer einfachen Hyperpigmentierung. Die Pigmentanhäufung betrifft vor allem die Basalzellen und gegebenenfalls höher gelegene Zellschichten. An Stelle einer Melanin-Kern-Kappe kann die einzelne Basalzelle ganz von feinkörnigem Pigment erfüllt sein. Daneben beobachtet man Zellen mit normalem Melaningehalt, so

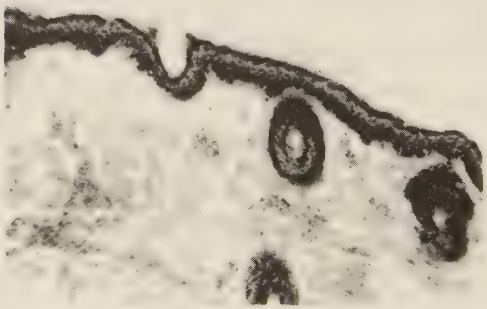


Abb. 12

Melanosis circumscripta praeblastomatosa, Anfangsstadium; Stadium 1 (MIESCHER), einfache Hyperpigmentierung. H.E. 10 : 1

daß durch diese Pigmentinkontinenz der unregelmäßig fleckige Charakter der Effloreszenzen zum Ausdruck kommt. Neben der Melaninanhäufung der Basalzellschicht findet man eine Vermehrung der dendritischen Melanocyten. Im subepidermalen Bindegewebe kommt es zuweilen zu einer Melanoblastenvermehrung und zu einer stärkeren Pigmentanhäufung in diesen Zellen, die dann als blaugraue Effloreszenzen klinisch imponieren. Die Pigmentgranula der Melanoblasten erweisen sich als etwas grobkörniger als die der Melanocyten.

Nach neueren Untersuchungen von SCHREUS kommt es vor einer Vermehrung der basalzelligen Melanocyten zu einer Akanthose der Epidermis.

Vergleichen wir dieses histologische Bild des ersten Stadiums einer M.c.p. mit dem histologischen Befund eines Peutz-Fleckes, beschrieben von KLOSTERMANN, unter Vernachlässigung der von SCHREUS beschriebenen Akanthose der M.c.p., so ist keine Abgrenzung beider Krankheitsbilder möglich. Nach KLOSTERMANN handelt es sich bei einer Peutz-Effloreszenz um eine massive, dennoch ungleichmäßig horizontale, bandförmige Pigmentanhäufung in der Basalzellschicht und den angrenzenden Epithelschichten, neben einer Melanocytenvermehrung. Eine verstärkte Pigmentansammlung im bindegewebigen Bereich

stellte er ebenfalls fest.

Bei unseren Untersuchungen wurden neben diesen Hyperpigmentierungserscheinungen beim Peutz-Syndrom eine akanthotisch verbreiterte Epidermis festgestellt. Es handelt sich hierbei um jeweils mehrere histologische Befunde, die wir bei zwei uns zur Verfügung stehenden Patienten nachweisen konnten. Auffallend war, daß sich im Bereich der Akanthose Mitosen und an Zell- und Kernatypien des Morbus Bowen erinnernde Zellelemente fanden.

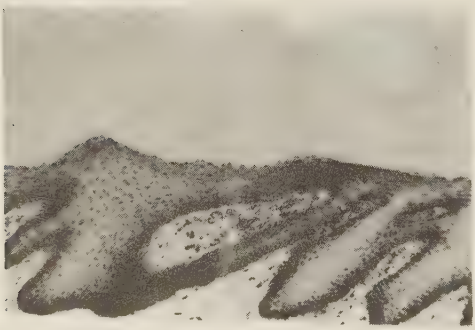


Abb. 13

Peutz'sche Krankheit: Pigmentfleck der Lippe. Akanthose, Pigmentanhäufung innerhalb des Epithels und des darunterliegenden Bindegewebes. H.E. 10:1

Gewiss ist das Krankengut zu gering, um aus diesen Beobachtungen Rückschlüsse auf eine Regelmäßigkeit dieser,

Abb. 14

Peutz'sche Krankheit: Pigmentfleck der Zunge. Para-Hyperkeratose, Akanthose, Pigmentanhäufung innerhalb des Epithels und insbesondere im Stratum papillare corii. H.E. 10:1

von einer normalen Hyperpigmentierung abweichenden Zellveränderungen machen zu können. Aber es soll trotzdem nochmals auf die immer wiederkehrenden Atypien der Untersuchungsreihe hingewiesen werden.

Dem Stadium der einfachen Hyperpigmentierung der M.c.p. folgt das Stadium der Segregation. Diese Einteilung in verschiedene Phasen des pathologischen Geschehens hat nur einen didaktischen Wert, denn es handelt sich hier nicht um einen plötzlich eintretenden Prozess, sondern wir haben es hier mit fließenden Übergängen zu tun. Die beginnende Segregation, die schon von DUBREUILH beobachtet

Abb. 15

Peutz'sche Krankheit: Pigmentfleck der Lippe. Im Bereich einer akanthotisch verbreiterten Epidermis: Mitosen und an Zell- und Kernatypien des M. Bowen erinnernde Zellelemente. H.E. 10:1

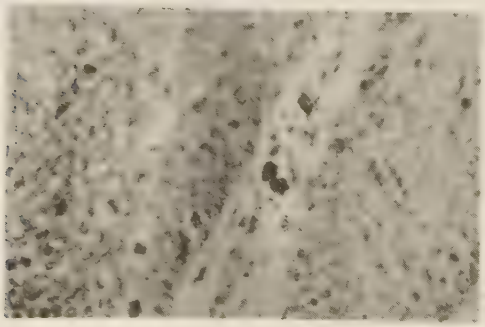


Abb. 16

Ausschnitt aus Abb. 15, H.E. 45:1

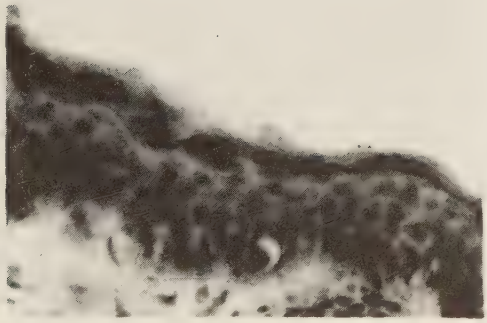


Abb. 17

Melanosis circumscripta praeblastomatosa: Beginnende Segregation. Ausschnitt aus Abb. 12, H.E. 45 : 1

wurde, kann darin bestehen, daß eine Lockerung der Basalzellen untereinander stattfindet, die einzelne Zelle ist dann oftmals durch eine feine Lücke von ihrer Nachbarzelle getrennt. In der Folge treten verschiedene Zellveränderungen auf: Das Cytoplasma der Zelle vakuolisiert, der Zelleib wird dadurch bauchig bis birnenförmig aufgetrieben. Der Kern ist vergrößert und weist einen großen Nukleolus auf. Durch diese enorme Auftreibung der Zelle wird sie von den benachbarten Zellelementen nach oben abgetrieben. Dieser Prozess kann soweit fortschreiten, daß normale Basalzellen nur noch vereinzelt in der ursprünglichen Anordnung zu finden sind,

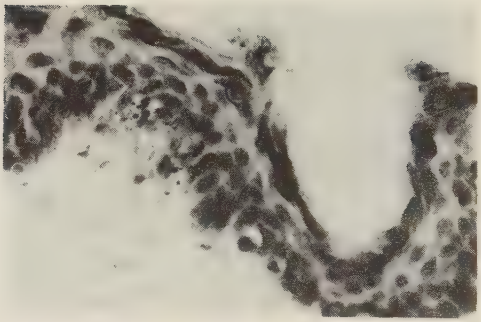


Abb. 18

Melanosis circumscripta praeblastomatosa : Beginnende Segregation, s. Abb. 12 u. 17, H.E. 45 : 1

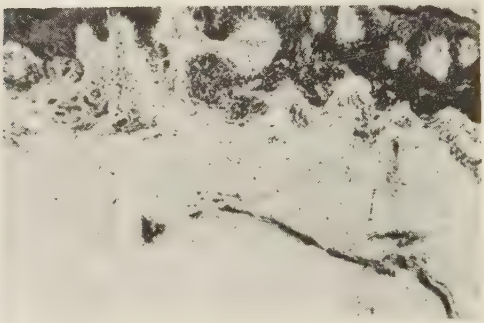


Abb. 19

Melanosis circumscripta praeblastomatosa : Segregation, H.E. 10 : 1

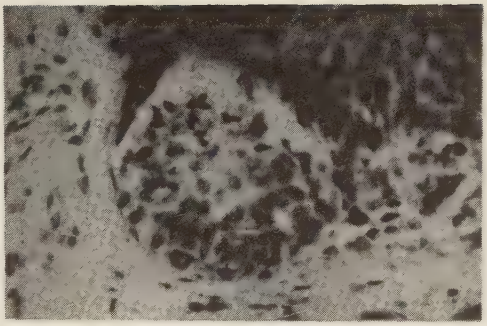


Abb. 20

Melanosis circumscripta praeblastomatosa : Segregation.
Ausschnitt aus Abb. 19, H.E. 45 : 1

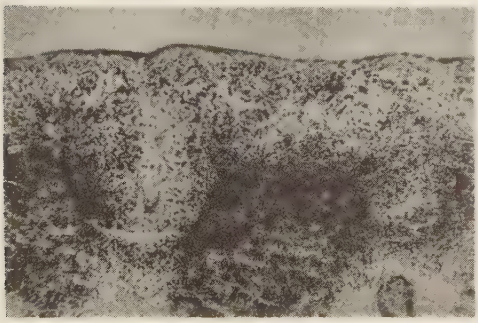


Abb. 21

Melanosis circumscripta praeblastomatosa : Beträchtliche, bandförmige, lymphoplasmacelluläre Proliferation. H.E. 10 : 1

die segregierten Zellen zu Herden zusammengedrängt sind oder auch vereinzelt sich in höheren Zellagen befinden. Neben der balligen und nesterförmigen Gruppierung der dysplastischen Basalzellen sind flächenhafte Herde zu finden. Bei der fortgeschrittenen Segregation finden sich im subpapillären Bindegewebe beträchtliche bandförmige, lymphoplasmacelluläre Proliferationen. Außerdem kommen zu diesem Zeitpunkt auffallend zahlreiche Melanoblasten vor.

Da sowohl bei der M.c.p. im Frühstadium, wie auch bei dem Peutz'schen Pigmentfleck eine Akanthose beobachtet wurde, ist eine Differentialdiagnose beider Krankheitsbilder vom histologischen Befund aus erst im beginnenden Segregationszustand möglich.

Nach SCHUERMANN ist die Umwandlung der praeblastomatösen Stufe in ein malignes Melanom mit der Abwanderung der segregierten Zellen in das Corium vollzogen. MIESCHER bezeichnet diesen Vorgang als Abtropfung. Solange also die Basalzellen, die sich von ihren Nachbarelementen losgelöst haben, noch intraepithelial liegen, handelt es sich um eine M.c.p.. Im Stadium der Abtropfung wird oftmals ein verstärkter Segregationsschub beobachtet, so daß zur Oberfläche hin eine Vorwölbung des Deckepithels resultiert. In den ins Corium abgetropften Zellgruppen werden jetzt Mitosen beobach-

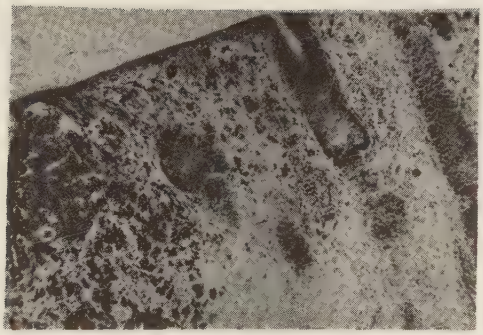


Abb. 22

Melanosis circumscripta praeblastomatosa: Übergang in das Melanom. H.E. 10 : 1

tet, die für eine selbständige Entwicklungspotenz des malignen Melanoms sprechen. Diese so entstandenen Melanome unterscheiden sich nach den Beschreibungen von SCHUERMANN weder histologisch noch klinisch von den sonstigen malignen Melanomen.

XII. Schlußbetrachtung

Der linsengroße, dunkelbraune Pigmentfleck auf dem Lippenrot der Unterlippe der Patientin Gertrud R., sowie die fleckige Hyperpigmentierung der Unterlippe der Patientin Frieda W., die zwischen dem 4. bis 6. Lebensjahrzehnt auftraten, ließen klinisch eher eine M.c.p. als eine Peutz'sche Pigmentanomalie vermuten, insbesondere deshalb, weil die Eruptionszeit der Peutz'schen Hyperpigmentierung so gut wie stets vor der Pubertät liegt. Außerdem war vom klinischen Erscheinungsbild der Pigmentflecke her zu Beginn kein Anhaltspunkt für ein Peutz-Syndrom gegeben.

Der histologische Befund einer akanthotisch verbreiterten Epidermis, ließ ebenfalls eher an das Frühstadium einer M.c.p. denken, da, wie anfangs ausgeführt wurde, SCHREUS auf eine derartige Veränderung im Frühstadium einer M.c.p. hinwies.

Bei den Kontrolluntersuchungen der Patientinnen in bestimmten Zeitabständen ergab sich folgender Befund: Ein randständiges Wachstum der Melaninflecke mit zentralen Pigmentverschiebungen in Richtung einer Aufhellung, wie es bei der M.c.p. meist der Fall ist, war bei beiden Patientinnen nicht feststellbar. Bei der Patientin Gertrud R. nahmen die Pigmentflecke an Zahl zu. Dabei zeigte sich die für das Peutz-Syndrom charakteristische radiäre An-

ordnung dieser dunkelbraunen Effloreszenzen. Die Histologie der Melaninflecke ergab nie eine beginnende oder gar ablaufende Segregation der Basalzellen, die bei einer M.c.p. nach einer gewissen Zeit auftreten müßte. Wenn auch die Familienanamnese der Patientin Gertrud R. die Heredität des Peutz'schen Krankheitsbildes nicht erkennen läßt und eine Polyposis nicht sicher nachgewiesen werden konnte (die Patientin verweigerte die Kontrolluntersuchung), ist vom jetzigen klinischen, wie auch vom histologischen Erscheinungsbild her eine Peutz'sche Erkrankung zu diagnostizieren.

Bei der Patientin Frieda W. ist zwar die typische radiäre Pigmentfleckenaussaat auf der Ober- und Unterlippe nicht voll ausgebildet (die Oberlippe ist pigmentfleckenfrei), die Familienanamnese, die die Vererbbarkeit des Peutz-Syndroms in diesem Fall einwandfrei aufzeigte und die Polypenbildung im Corpusbereich des Magens beweisen aber den Symptomenkomplex der Peutz'schen Krankheit.

Der histologische Befund der Pigmentflecke der eigenen Fälle ließ eine akanthotisch verbreiterte Epidermis erkennen. Ein solcher Befund entspricht aber nicht nur, wie ausführlich dargelegt wurde, dem Frühstadium einer M.c.p. (s. SCHREUS), son-

dern kann auch bei Peutz'schen Pigmentflecken, wie unsere feingeweblichen Befunde erwiesen, zur Beobachtung kommen.

III. Therapie der Melanosis circumscripta praeblastomatosa

Wenn auch nur an einem Viertel der Fälle der M.c.p. der Übergang zum Melanomstadium beobachtet wurde, so sollte trotzdem eine chirurgische Entfernung oder eine Bestrahlung erfolgen. Die Art der Behandlung hängt von der Lokalisation und von der Größe der M.c.p. ab. Die chirurgische Therapie besteht in einer Exzision im gesunden Bereich. Sollte eine Exzision in toto nicht möglich sein, so muß eine Röntgenbestrahlung erfolgen. Sie besteht in einer Weichstrahlentherapie. Es wird fraktioniert, nach dem von MIESCHER angegebenen Schema, mit Einzeldosen von 2000 r Dermopan Stufe I, 14 KV, 25 MA bestrahlt. Diese Dosen werden zweimal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 8000 bis 10 000 r verabfolgt. Die Behandlung kann gegebenenfalls auch nach CHAOUL erfolgen.

Sollte die M.c.p. zur Melanombildung geführt haben, so muß praeoperativ eine Röntgenbestrahlung mit Einzeldosen von 500 bis 1000 r Dermopan Stufe III bzw. IV, 50 KV, 25 MA täglich verabfolgt werden. Die Gesamtdosis soll 10 000 bis 12 000 r betragen. Danach wird die operative Behandlung durchgeführt.

Die Peutz'schen Pigmentflecke bedürfen keiner Behandlung.

XIV. Zusammenfassung

Beobachtungen abortiver Formen eines Peutz-Syndroms zweier Patientinnen mit Hyperpigmentationen im Bereich des Lippenrotes und teilweise der oralen Schleimhaut, die zuerst an eine M.c.p. denken ließen, gaben Veranlassung zu einer differentialdiagnostischen Trennung beider Krankheitsbilder und zu einer Aufstellung der physiologischen und pathologischen Melaninflekkenbildungen auf Lippenrot und Mundschleimhaut. Daneben werden die bisher in der Literatur erschienenen M.c.p.- und Peutz-Erkrankungen dieser Lokalisation zusammengestellt.

Es wird gezeigt, daß eine Peutz'sche Krankheit mit noch nicht voll ausgebildeten Pigmentanomalien im Bereich des Lippenrotes und der Mundschleimhaut vom klinischen Erscheinungsbild her unter Umständen nicht von einer M.c.p. abzugrenzen ist.

Der histologische Befund der Peutz'schen Pigmentflecke der eigenen Fälle, der neben den von KLOSTERMANN beschriebenen Hyperpigmentierungserscheinungen eine akanthotisch verbreiterte Epidermis ergab, gleicht dem Frühstadium einer M.c.p., wie es von SCHREUS beschrieben wurde. Daneben zeigten die Peutz'schen Pigmentflecke im Bereich der Akanthose Mitosen und an

Zell- und Kernatypien des Morbus Bowen erinnernde Zellelemente. Eine akanthotisch verbreiterte Epidermis im Bereich eines Pigmentfleckes darf somit nicht nur im Sinne eines Frühstadiums einer M.c.p. gewertet werden, sondern kann auch wie die eigenen Fälle zeigten, sich zugehörig zu einer Peutz'sche Pigmentanomalie erweisen. Eine Differentialdiagnose einer M.c.p. vom feingeweblichen Aspekt her, ist somit erst im Stadium der Segregation gegeben.

XV. Schrifttum

Becker, S.W.:	Arch.of Derm., 16, 259 (1927)
Dubreuilh, W.:	Ann.dermat.syph. 3, 129 (1912)
Elmering, G.:	Deutsche Zahn-,Mund- und Kiefernklinik 25, 459 (1957)
Friedrich, H.C.:	Strahlentherapie 108, 361 (1959)
Gans, O. u. Steigleder, C.M.:	Histologie der Hautkrankheiten, Bd.2, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
Gertler, W. u. Gartmann, H.:	Dermat.Wschr. 136, 1109 (1957)
Gertler, W. u. Gartmann, H.:	Berufsdermatosen 7, 239 (1959)
Gottwald, W. u. Aksoy, F.:	Hautarzt 16, 445 (1965)
Hutchinson, J.:	Arch.Surg.,London 7, 290 (1896)
Hutchinson, J.:	Arch.Surg.,London 3, 315 (1891)
Hutchinson, J.:	Arch.Surg.,London 3, 319 (1892)
Hutchinson, J.:	Arch.Surg.,London 5, 252 (1894)
Jernstrom, P. u. Aponte, G.E.:	Amer.J.Clin.Path. 26, 1341 (1956)
Justitz, H.:	Diss.,Zürich 1935
Klostermann, G.F.:	Pigmentfleckenpolypose Thieme Verlag, Stuttgart 1960
Krebs, A.:	Schweiz.med.Wschr. 94, 748 (1964)
Kuske, H. u. Krebs, A.:	Dermatologica 129, 121 (1964)
Miescher, G.:	Arch.dermat.syph. 200, 215 (1955)

Monash, S.: Arch.of Derm. 26, 139 (1932)

Peutz, J.L.A.: Nederl. Maandschr. Geneesk. 10, 134 (1921)

Schreus, H.Th.: Dermat.Wschr. 151, 1015 (1965)

Schuermann, H.: Ärztl.Wschr. 10, 49 (1955)

Schuermann, H.: Krankheiten der Mundschleimhaut u.der Lippe 1955

Siemens, H.W.: Dermat.Zeitschr. 53, 575 (1928)

Strempel u. Armuzzi: Dermat.Zeitschr. 41, 355 (1924)

Teubner, E.: Chirurg.Praxis 4, 455 (1960)

Touraine, A. u. Couder, F.: Ann.dermat. 5, 313 (1945)

Melanosis circumscripta praeblastomatosa:

Brenckmann, H.: Zbl.für Haut- u.Geschl.-Kr. 41, 790 (1932)

Dubreuilh, M.W.: Ann.Derm.Syph. 3, 212 (1912)

Miescher, G. u. Fischer, E.: Schweiz.med.Wschr. 83, 1095 (1953)

Miescher, G., Fischer, E. u. Plüss, J.: Dermatologica, 108, 401 (1954)

Milian, G.: Rev.franc.Dermat. 8, 96 (1932)

Nanta, A.: Ann.Derm.Syph. 7, 645 (1926)

Semon, H.: Proc.roy.Soc.Med. 30, 520 (1937)

Peutz-Jeghers-Syndrom:

Bakey, M.E.de :	Ann.Surg. 141, 672 (1955)
Basu, A.K.:	Lancet 263, 586 (1952)
Berkowitz, S.B., Pearl, M.J. u. Shapiro, N.H.:	Ann.Surg. 141, 129 (1955)
Bluefarb, S.M., Wallk, S. u. Busto, C.del:	Chicago Dermat.Soc. 16, 11 (1955) ref.Arch.of Derm. 74, 218 (1956)
Bracci, R.:	Acta paediat.lat. 13, 31 (1960)
Crone, W.P. u. Light, A.L.:	Brit.Med.J. I, 1133 (1954)
Crumpacker, E.L.:	New Engl.J.Med. 252, 272 (1955)
Dijk, J.A.van u. Oudendal, A.J.F.:	Nederl.Tijdschr.Geneesk 69, 966 (1925)
Falkinburg, L.W. u. Kay, M.N.:	J.Pediat.(St.Louis) 54, 162 (1959)
Harnack, K.:	Derm.Wschr. 142, 1215 (1960)
Hunter, W.R. u. Wilson, W.A.:	Brit.J.Surg. 40, 521 (1953)
Michel, P.J. u. Rossand, L.:	Soc.fr.Derm.Syph. 27, 11 (1953)
Oudet, P. u. Woringer, F.:	Bull.Soc.franc.Derm.Syph. 66, 815 (1959)
Peutz, J.L.A.:	Nederl.Maandschr.Geneesk 10, 134 (1921)
Renyard, H.:	King's Coll.Hosp.Gaz. 30, 97 (1951)
Storck, H., Rossier, P. u. Wegmann, T.:	37.Jahresvers.schweiz.Ges. Dermat.Venerol.Zürich 29./ 30.10.1955,ref.Dermatologica 112, 562 (1956)

Croxell, M.A.: Arch.of Derm. 70, 488 (1954)

Walker-Brash, R.M.T.: Brit.Med.J. I, 1132 (1954)

Wyss-Chodat, F., Jadassohn, W. u. Paillard, R.: 39.Jahresvers.schweiz.Ges. Dermat.Venerol.Genf 12./13. 10.1957 ref.Dermatologica 116, 334 (1958)

Herrn Prof. Dr. med. Schimpf möchte ich für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Unterstützung und Anleitung bei der Abfassung der Arbeit meinen besonderen Dank aussprechen.

L e b e n s l a u f

Am 25. Februar 1941 wurde ich, Gerd Treusch, als Sohn des Chemikers Dr. Ing. Otto Treusch und seiner Ehefrau Käthe geb. Baus in Rathenow geboren.

Verlauf der Schulzeit:

Ostern 1947 bis Ostern 1952 Volksschule in Kusel,
Ostern 1952 bis Februar 1961 Naturw. Gymnasium in Kusel,
Reifeprüfung im Februar 1961

Verlauf des Medizinstudiums:

Beginn im SS 1961 an der Universität Köln,
daselbst naturwissenschaftliche Vorprüfung im SS 1962,
ab WS 1962/63 Studium an der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar,
ärztliche Vorprüfung im WS 1964/65,
z. Z. im WS 1965/66.

ROTAPRINT-OFFSETDRUCKEREI

Klein

6602 Dudweiler · Scheidter Straße 26
Telefon Sulzbach 7 32 84
Drucksachen aller Art · Fotokopien
Spezialgebiet: Druck v. Dissertationen